

ЭМ СУДЛАЛ, ЭМЗҮЙ**Тархины шигдээс-реперфузийн эмгэг загварын үед хүдрийн заарын үрэвслийн эсрэг үзүүлэх нөлөөг судалсан үр дүн**

Раднаа Г.^{1,2}, Оюунцэцэг Н.¹, Энхсайхан Л.³, Бат-Эрдэнэ Ж.⁴, Чимэдрагчаа Ч.⁴

¹АШУУИС-ийн Монгол анагаах ухааны олон улсын сургууль

²Улсын гуравдугаар төв эмнэлэг

³АШУУИС-ийн Био-Анагаахын сургууль

⁴Уламжлалт анагаах ухаан, технологийн хүрээлэн

radnaa2004@gmail.com399

Abstract**The effect of musk on cerebral ischemia-reperfusion in rats**

Radnaa G.^{1,2}, Oyuntsetseg N.¹, Enkhsaikhan L.³,

Bat-Erdene J.⁴, Chimedragchaa Ch.⁴

¹International School of Mongolian Medicine, MNUMS

²Third State Central Hospital

³School of Biomedicine, MNUMS

⁴Institute of Traditional Medicine and Technology

e-mail: radnaa2004@gmail.com

Introduction

In recent years, there has been a significant increase of cerebrovascular disease in Mongolia, which is the second leading cause of mortality. There are dozens of Mongolian traditional medicine which is good efficiency for cerebral ischemia that contains musk.

Aim

Therefore, we aimed to investigate the effect of musk under the cerebral ischemia/reperfusion in rats.

Materials and Methods

Cerebral middle cerebral artery occlusion was established in male rat (90-minute occlusion followed by 24-hour reperfusion). Rats were divided into following groups: control group, ischemia group (cerebral ischemia and reperfusion), nimodipine administrated group (cerebral ischemia and reperfusion + treated with nimodipine), musk administrated group (cerebral ischemia and reperfusion + musk 50 mg/kg and 100 mg/kg). The brain tissue levels of IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10 cytokines were measured using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) every 1, 3, 7th days.

Results

Levels of cytokines (IL-1 β , TNF- α and IL-6) were significantly lower in musk treated group compared to brain ischemia group ($p < 0.05$). In contrast, treatment with musk was significantly improved neurological function with stimulation of M2 phenotype microglia cells and increased the anti-inflammatory cytokine level of IL-10 in the ischemic hemisphere of brain in rats.

Conclusion: The mechanisms of musk are associated with increasing the brain tissue levels of IL-10, and reducing the levels of proinflammatory cytokines such as IL-1 β , TNF- α , IL-6 subsequently stimulating neurogenesis and reduced ischemic zone. Musk may have neuroprotective effects against cerebral ischemia with stimulating M2 phenotype microglia cells in the brain. Regarding the ELISA, the effects of musk may be due to anti-inflammatory properties through inhibition of some of proinflammatory cytokines and stimulation of anti-inflammatory cytokines.

Keyword: cytokine, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, musk, ischemic stroke

Pp. 57-62, Tables 3, References 17

Оршил

Тархины ямар нэг судасны бүсэд артерийн цусны урсгал саатсанаас цус тасалдах харвалт (Ischemic stroke) буюу тархины шигдээс (Cerebral infarction) үүсдэг эмгэг. Тархины харвалтын 85%-ийг цус тасалдах харвалт буюу ишемийн харвалт эзэлдэг. Үүнийг дотор нь том судасны тромбоз (40%), жижиг судасны тромбоз (20%), эмболийн (20%), бусад (5%) шалтгаантай гэж ангилдаг бөгөөд тромбоз ихэвчлэн атеросклерозын, эмболи нь зүрхний хавхлагын өвчин, тосгуурын фибриляцийн шалтгаантай байдаг [1-3]. Эрүүл мэндийн хөгжлийн төвийн 2018 оны хүн амын өвчлөлийн бүртгэл мэдээллийн тайлангаар 10.000 хүн амд ноогдох нийт нас баралтын давтамж 53.01, үүнээс тархины харвалтын шалтгаант нас баралтын тохиолдол 5.47, зүрхний ишеми өвчнөөр нас баралт 8.03 гэсэн үзүүлэлттэй байгаа бөгөөд нийт нас баралтын шалтгааны дотор цусны эргэлтийн тогтолцооны өвчин (тархины харвалт, зүрхний ишеми) 33.3%-ийг эзлэн тэргүүлэх байранд орж байна [4]. Ишемийн реперфузээр үүсгэгдсэн эд эсийн гэмтэл нь судасны эндотелийн түвшинд бие, биеэсээ хамааралтайгаар явагддаг, эрхтэн бүрт өвөрмөц онцлогтой, бие махбодын түвшинд үрэвслийн хам шинжээр илэрдэг үзэгдэл юм [5].

Харин уламжлалт анагаах ухааны “Увдисын үндэс”-т тархины амьдруулан тэтгэгч судал хэмээгээд түүнээс салсан судал нь тархины хальсан дээгүүр модны навчны судал мэт торлон оршино гэжээ. Өөрөөр хэлбэл тархи бол ерөнхий бадган ба амь баригч хий, хангагч бадганы орших орон болох бөгөөд цагаан судлын төв бөгөөд тийн мэдрэлийн чухал орны нэг болж, сэтгэхүй ба мэдрэлийн үйлийг үйлдэх, бие, эрхтний үйл ажиллагааг зохицуулах үйлдэлтэй [6]. Уламжлалт анагаах ухаанд хүдрийн заарыг олон төрлийн жорын бүрэлдэхүүнд оруулдаг өргөн хэрэгцээтэй ашигладаг байсан бөгөөд ялангуяа халдварт өвчин, нянгаар үүсгэгдсэн өвчний үед хэрэглэдэг байжээ [7]. Хятад, Солонгосын уламжлалт анагаах ухаанд хүдрийн заарыг тайвшруулах, сэргээх, мэдрэл, зүрх судасны олон төрлийн өвчин болон бэлгийн сулралыг эмчлэх, оюун ухааныг сайжруулах зорилгоор 300-аад эмийн найрлагад оруулан хэрэглэж иржээ (Mills, 1998), мөн могойн хор болон үрэвслийн эсрэг идэвхтэй үйлдэлтэйг судлан тогтоосон (Gaski and Johnson, 1994) байна [8]. Иймээс бид тархины судасны гаралтай өвчин нэмэгдэх хандлагатай, эмчилгээ, урьдчилан сэргийлэх асуудал

тулгамдаж байгаа өнөө үед саа өвчний үед өргөн хэрэглэгдэж ирсэн эмийн үнэт түүхий эд болох Хүдрийн заарын үрэвслийн эсрэг нөлөөг туршилтын харханд тархины шигдээсийн эмгэг загвар үүсгэн судлах нь бидний судалгааны зорилго болсон.

Материал, арга зүй

Судалгааны дээж

Гачууртын Шар хоолойн аманд байрлах УАУТХ-ийн харъяа Хүдрийн эрдэм шинжилгээний станцид үржүүлж буй гирээнээс заарыг саах аргаар авч хатаасан хүдрийн заар, 96 хувийн спирт, ямааны хатаасан элэг (1:5:49) харьцаатай найруулж, бэлтгэсэн Хүдрийн заарыг СМС-На 1%-ийн уусмалд хийж хөвмөл болгон судалгаанд ашиглав. Судалгаанд 180-220 гр жинтэй, 180 толгой Вистар үүлдрийн эр хархыг авч туршилтын хугацаанд амьтдыг виварын хэвийн нөхцөлд (20±20С) байгалийн гэрэлтүүлэгтэй (12 цаг гэрэлтэй, 12 цаг харанхуй) орчинд зориулалтын цэвэр саванд байлган, ердийн тэжээлээр хооллон усыг чөлөөтэй өгч байв. Туршилтад вистар үүлдрийн эр хархыг авч эрүүл, хуурамч мэс заслын, эмгэг загварын, хүдрийн заар 50 мг/кг, хүдрийн заар 100 мг/кг, нимодипин 10 мг/кг гэсэн бүлгүүдэд хуваан эрүүлээс бусад бүлэгт Longa EZ (1989) нарын арга зүйн дагуу тархины дунд артерийг 90 минут бөглөх замаар шигдээс-реперфузи үүсгээд туршилтын бүлэг тус бүрт эмийг 7 хоног амаар өгсөн ба үр дүнг 1, 3, 7 дахь хоногуудад тархины эдэд агуулагдах TNF-α, IL-6, IL-1β, IL-10 цитокины агууламжийг фермент холбоот эсрэгбиеийн урвал (ФХУ)-ын аргаар судалсан.

Статистик боловсруулалт

Судалгааны ажлын үр дүнг биостатистикийн үндсэн аргуудаар арифметик дундаж (M), стандарт хазайлт (σ), стандарт алдаа (m), итгэмжлэх хязгаар (CI-95%) тооцож дундаж тооны үнэн магадлалыг Two way, One way ANOVA шалгуураар шалган, мөн зарим үзүүлэлтүүдэд корреляцийг тооцож хамаарлыг тогтоох ба боловсруулалтыг SPSS 20.0 программ ашиглан хийв.

Ёс зүйн зөвшөөрөл

АШУУИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2018 оны 6 дугаар сарын 22-ны өдрийн хурлаар (Протокол №2018/3-11) судалгааны ажлын арга зүйг хэлэлцүүлж, судалгаа хийх Био-Анагаахын ёс зүйн зөвшөөрлийг авч судалгааг хийж гүйцэтгэв.

Үр дүн

Туршилтын хархны тархины дунд артерийг бөглөх (MCAO/R) замаар үүсгэсэн шигдээс-реперфузи эмгэг загварын үед тархины эдэд агуулагдах TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 цитокины агууламжинд хүдрийн заарын үзүүлэх нөлөөг судлахад дараах үр дүн гарлаа.

Тархины шигдээсийн эмгэг загварын үед тархины эдэд явагдах үрэвслийн процессыг үнэлэхээр их тархины зүүн тал бөмбөлгөөс 1 грамм хэмжин авч 9 мл PBS уусмалд хийгээд 60 секундын хугацаанд соникатор аппаратаар тархины эдийг гомогенжүүлсэн. Ингээд хөргүүртэй центрифугт +40C-д 5000 эргэлт минут хурдтай 15 минут эргүүлж супернатантыг ялгаад TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 цитокины агууламжийг ФХУ-аар тодорхойлов.

Эмгэг загварын бүлгийн хархны тархины эдэд агуулагдах TNF- α цитокины агууламж 1 дэх хоногт 425.33 \pm 30.72 пг/мл, 3 дахь хоногт 425.33 \pm 30.72 пг/мл, 7 дахь хоногт 367.43 \pm 16.92 пг/мл, IL-6 цитокины агууламж 1 дэх хоногт 160.79 \pm 9.94 пг/мл, 3 дахь хоногт 188.67 \pm 13.82 пг/мл, 7 дахь хоногт 183.85 \pm 15.16 пг/мл, IL-1 β цитокины агууламж 1 дэх хоногт 53.13 \pm 3.85 пг/мл, 3 дахь хоногт 58.24 \pm 7.38 пг/мл, 7 дахь хоногт 47.69 \pm 1.76 пг/мл, үрэвслийн эсрэг IL-10 цитокины агууламж 1 дэх хоногт 30.45 \pm 5.27 пг/мл, 3 дахь хоногт 32.30 \pm 2.81 пг/мл, 7 дахь

хоногт 37.67 \pm 2.36 пг/мл байсан бөгөөд эрүүл ба хуурамч мэс засал бүлгүүдийн 1, 3, 7 дахь хоногийн үзүүлэлттэй харьцуулахад TNF- α цитокины агууламж 74–95%, IL-6 хэмжээ 64 – 81%, IL-1 β цитокины агууламж 67–73% статистик ач холбогдол бүхий (#p<0.05) ялгаатай нэмэгдсэн бол IL-10 цитокины агууламж статистик үнэн магадлалтайгаар 80–112% буурсан байна (Хүснэгт 1, 2, 3, 4). Дээрх үр дүн нь туршилтын амьтны тархины дунд артерийг бөглөх (MCAO/R) замаар шигдээс-реперфузийн эмгэг загвар үүсч тархины эдэд үрэвсэл явагдаж буйг баталж байна.

Харин эмгэг загвар үүсгэснээс хойш 7 хоногийн турш Хүдрийн заарыг 50, 100 мг/кг тунгаар уулгахад 3, 7 дахь хоногуудад статистикийн магадлалтайгаар тархины эдэд агуулагдах IL-1 β , TNF- α , IL-6 цитокины агууламж буурч, IL-10 цитокины агууламж нэмэгдсэн үр дүн гарлаа (*p<0.05).

Туршилтын 1 дэх хоногт эмгэг загвар ба туршилтын бүлгүүдийн тархины эдийн TNF- α цитокины агууламж статистик магадлал бүхий ялгаа илрээгүй. Түүнчлэн Хүдрийн заар 50 мг/кг тундаа 3 дахь хоногт 20%, 7 дахь хоногт 12%, Хүдрийн заар 100 мг/кг тундаа 3 дахь хоногт 22%, 7 дахь хоногт 27% статистик ач холбогдол (*p<0.05) бүхий ялгаатайгаар бууруулсан (Хүснэгт 1).

Table 1. The effect of musk on TNF- α levels in the ischemic cerebral zone in rats

Experimental groups	1 day	3 day	7 day
	pg/ml (Mean \pm SD)		
Normal (n=8)	219.16 \pm 11.77	219.07 \pm 19.11	211.43 \pm 9.52
Sham (n=8)	218.71 \pm 17.95	214.98 \pm 16.07	218.52 \pm 15.70
Model (n=8)	425.33 \pm 30.72#	420.13 \pm 28.12#	367.43 \pm 16.92#
Musk 50 mg/kg (n=8)	386.11 \pm 19.53#	339.60 \pm 15.25*#	326.15 \pm 13.96*#
Musk 100 mg/kg (n=8)	383.40 \pm 19.24#	330.30 \pm 12.65*#	270.31 \pm 17.81*# Δ
Nimodipine 10mg/kg (n=8)	393.25 \pm 28.28#	343.53 \pm 13.22*#	313.60 \pm 23.20*#

*p<0.05 vs model; #p<0.05 vs normal and sham;

Δ p<0.05 vs Nimodipine; Two-way RM ANOVA post hoc Tukey

Харьцуулах бүлгийн Нимодипин эм нь туршилтын 3, 7 дахь хоногт 10 мг/кг тундаа тархины эдийн TNF- α цитокины агууламжийг эмгэг загвар бүлэгтэй харьцуулахад 14–19% бууруулжээ (*p<0.05). Харин Хүдрийн заар 100 мг/кг бүлгийн 7 дахь хоногийн тархины эдийн TNF- α цитокины агууламж Нимодипин 10мг/кг бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай (Δ p<0.05) бага байв.

Хүдрийн заар 50 мг/кг бүлгийн хархны тархины эдэд агуулагдах IL-6 цитокины агууламжийг эмгэг загварын бүлэгтэй харьцуулахад 3, 7 дахь хоногт 20– 23% болж буурсан бол Хүдрийн заар 100 мг/кг тундаа 23–27% буюу статистик ялгаа (*p<0.05) бага байна.

Table 2. The effect of musk on IL-6 levels in the ischemic cerebral zone in rats

Experimental groups	1 day	3 days	7 days
	pg/ml (Mean ± SD)		
Normal (n=8)	104.43±7.14	101.01±4.61	106.45±5.18
Sham (n=8)	105.21±6.53	112.12±17.02	106.37±6.78
Model (n=8)	160.79±9.94#	188.67±13.82#	183.85±15.16#
Musk 50 мг/кг (n=8)	149.31±6.57#	152.16±6.82*#	141.90±7.91*#
Musk 100 мг/кг (n=8)	145.95±5.27#	150.57±9.91*#	134.16±4.61*#Δ
Nimodipine 10 мг/кг (n=8)	149.13±6.25#	150.82±22.06#	153.79±9.02*#

*p<0.05 vs Model ; #p<0.05 vs Normal and Sham;
Δp<0.05 vs Nimodipine; Two-way RM ANOVA post hoc Tukey

IL-6 цитокины агууламж Нимодипин 10 мг/кг бүлэгт 1 ба 3 дахь хоногт төдийлөн ялгаа илрээгүй ба 7 дахь хоногт эмгэг загвар бүлгээс статистик үнэн магадлалтай 17%-иар буурчээ. Харин Хүдрийн заар 100 мг/кг бүлгийн 7 дахь хоногийн тархины эдийн IL-6 цитокины агууламжийг Нимодипин 10 мг/кг бүлэгтэй харьцуулахад 12.5%-иар бага ($\Delta p < 0.05$) байсан (Хүснэгт 2).

Судалгааны үр дүнгээс харахад туршилтын 3, 7 дахь хоногт тархины IL-1 β цитокины агууламж Хүдрийн заар 50, 100 мг/кг болон Нимодипин 10 мг/кг бүлгүүдэд эмгэг загвараас илэрхий (*p<0.05) бага бөгөөд эрүүл ба хуурамч мэс заслын бүлэгтэй адилхан болж буурсан байв (Хүснэгт 3).

Table 3. The effect of musk on IL-1 β levels in the ischemic cerebral zone in rats

Experimental groups	1 day	3 days	7 days
	pg/ml (Mean ± SD)		
Normal (n=8)	28.71±5.12	28.63±5.12	26.31±3.36
Sham (n=8)	30.36±3.88	29.93±2.02	28.49±3.13
Model (n=8)	53.13±3.85#	58.24±7.38#	47.69±1.76#
Musk 50 мг/кг (n=8)	47.37±2.47#	33.49±2.63*	30.24±2.59*
Musk 100 мг/кг (n=8)	46.29±2.88#	32.09±2.55*	30.14±2.49*
Nimodipine 10 мг/кг (n=8)	47.17±6.02#	32.27±1.12*	33.76±2.80*

*p<0.05 vs Model; #p<0.05 vs Normal and Sham; Two-way RM ANOVA post hoc Tukey

Туршилт судалгааны 3 дахь хоногийн үр дүнгээс тархины эдийн IL-10 цитокины агууламжийг эмгэг загвар бүлэгтэй харьцуулахад Хүдрийн заар 50 мг/кг тундаа 43%, 100 мг/кг тундаа 47%, Нимодипин 10 мг/кг тундаа 42%-аар статистик ялгаатай (*p<0.05) нэмэгдүүлсэн байна.

Түүнчлэн 7 дахь хоногт Хүдрийн заар ба Нимодипин бүлгүүд нь тархины эдийн IL-10 цитокины агууламжийг эмгэг загварын бүлгээс статистикийн хувьд (*p<0.05) ялгаатай 35–48%-иар нэмэгдүүлжээ (Хүснэгт 4).

Table 4. The effect of musk on IL-10 levels in the ischemic cerebral zone in rats

Experimental groups	1 day	3 days	7 days
	pg/ml (Mean ± SD)		
Normal (n=8)	70.12±5.36	70.28±4.67	70.37±4.46
Sham (n=8)	64.58±6.35	62.77±2.69	66.56±7.43
Model (n=8)	30.45±5.27#	32.30±2.81#	37.67±2.36#
Musk 50 мг/кг (n=8)	36.22±3.13#	46.95±2.18*#	50.23±2.98*#

Musk 100 мг/кг (n=8)	36.34±2.96#	49.59±1.98*#	55.65±2.85*
Nimodipine 10 мг/кг (n=8)	37.07±5.22#	44.81±4.80*#	50.92±3.01*#

*p<0.05 vs model; #p<0.05 vs normal болон sham; Two-way RM ANOVA post hoc Tukey

Үрэвслийн цитокины агууламжийг тодорхойлсон дээрх үр дүнгээс нэгтгэн дүгнэхэд Хүдрийн заар нь хархны тархины дунд артерийг бөглөх (MCAO/R) замаар үүсгэсэн тархины шигдээс-реперфузи эмгэг загварын үед 3, 7 дахь хоногуудад дараах тунгаар (Хүдрийн заар 50, 100 мг/кг) тархины эдэд агуулагдах үрэвсэл өдөөгч IL-1 β , TNF- α , IL-6 цитокиныг бууруулах (*p<0.05), үрэвслийн эсрэг IL-10 цитокины хэмжээг нэмэгдүүлэх (*p<0.05) нөлөө үзүүлж байгаа нь тогтоогдлоо.

Хэлцэмж

Манай судалгааны баг Вистар үүлдрийн эр хархны тархины дунд артерийг Longa EZ (1989) нарын аргаар 90 минутын хугацаанд бөглөн (MCAO/R) шигдээс-реперфузи үүсгэж, үрэвслийн урвал хэрхэн өрнөж байгаа, түүнд хүдрийн заар хэрхэн нөлөөлж буйг судаллаа [9].

Судлаачдын тэмдэглэснээр тархины ишемийн үед 3,5-12 цагийн дараа эдийн гэмтэл, үрэвсэл болсны улмаас тархины эдэд агуулагдах суурьшмал макрофаг эс болох микрогли эс сонгомол замаар идэвхжин үрэвслийн урвал өрнөж эхэлснийг заадаг [10]. Энэ үед Iba1+M1 хэлбэрийн микрогли эсийн идэвхжилийн улмаас TNF α , INOS, CCL2, IL-1 β , IL-18, IL-6 зэрэг үрэвслийг өдөөгч цитокин, хемокин, молекул ялгаран мэдрэлийн эдийн гэмтлийг ихээр үүсгэдэг [11-13]. Zhong Yao Cai (2015) нарын судлаачид тархины цус тасалдах харвалтын үед хүдрийн заар болон Борнеолийн үйлчлэх механизмыг 180 харханд ишемийн реперфузи хийж 24-72 цаг болгон Хүдрийн заар 50 ба 25 мг/кг бүлэг, Borneol 50 ба 25 мг/кг бүлэг, Xingnaojing 10 мг/кг гэсэн бүлгүүдэд тархины эдэд cyclooxygenase (COX-2), 5-lipoxygenase-5-LOX-ийн үйл ажиллагааг тодорхойлсон, хиппокампусын CysLT2 protein ба mRNA-г харьцуулан судалжээ. Эдгээрээс харахад Хүдрийн заар болон Borneol нь хархны гэмтлийн шалтгаант ишемийн реперфузийн үед мэдрэлийн алдагдлыг сайжруулан, хархны тархины эдийн эмгэг өөрчлөлтийг бууруулан, тархины гомогенат дахь COX-2 ба 5-LOX-г бууруулж, хиппокампусын CysLT2 уургийг хориглодог байна. Ингэснээр заар болон Борнеол нь хархны гэмтлийн ишемийн реперфузийн үед үүссэн үрэвслээс хамгаалах

нөлөөтэй, тархины COX-2 and 5-LOX-ны идэвхийг хориглодог байна. Энэ нь бидний хийсэн судалгаагаар хүдрийн заар үрэвслээс хамгаалах нөлөөтэй холбоотой болох нь тогтоогдсон үр дүнтэй ижил юм [14].

Тэгвэл бидний судалгаагаар тархины эд ба ийлдсийн IL-6, TNF- α , IL-1 цитокины агууламж хүдрийн заарын нөлөөгөөр огцом буурахгүй аажим аажмаар 1, 3, 7 дахь хоногт буурч байгаа нь эдгээр цитокины мэдрэлийн эсийг хамгаалах үйлдлийг баданга хүдрийн заар дэмжиж байгааг илтгэж байх магадлалтай юм. Өөрөөр хэлбэл IL-6 зэрэг цитокин үрэвслийг өдөөн, ишемийн голомтонд үрэвслийн эсийг дуудаж авчирснаар үхсэн эсийг зайлуулах, үрэвслийн хурц урвалыг хянаснаар цаашид үрэвслийг өдөөгч цитокины агууламжийг бууруулан, үрэвслийн эсрэг цитокины агууламжийг нэмэгдүүлдэг талаар олон судалгаа байдаг [15-17].

Дүгнэлт

Тархины шигдээс-реперфузийн эмгэг загвар үүсгэсэн туршилтын вистар үүлдрийн харханд Хүдрийн заар 50мг/кг болон 100 мг/кг тунгаар хархны тархины эдэд агуулагдах үрэвслийг өдөөгч TNF- α , IL-1 β , IL-6 цитокины агууламжийг бууруулан, үрэвслийн эсрэг IL-10 цитокины агууламжийг нэмэгдүүлэх замаар тархины эдэд үрэвслийн эсрэг үйлдэл үзүүллээ.

Ном зүй

1. Цагаанхүү Г. Дэлгэрмаа Ц. Эмнэлзүйн мэдрэл судлал. Улаанбаатар хот. 2019. х.328-384
2. ММСС, ЭМЯ, ДЭМБ. Тархины цочмог харвалтын эмнэлзүйн удирдамж. 2013. х.7-23
3. Цагаанхүү Г, Дэлгэрмаа Ц. Мэдрэл судлалын нэр томъёоны тайлбарт лавлагаа. Адмон принт; 2019. х.232-235
4. Эрүүл мэндийн хөгжлийн төв. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт 2018.
5. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2007;161(10):951-958.

6. Тумбаа.Х. Анагаах ухааны дөрвөн үндэс. 1991. х.39-47.
 7. Хайдав Ц. Ардын эмнэлэгт хэрэглэгдэж байсан амьтны гаралтай эм. Улаанбаатар.1982. х.221-264.
 8. Gaski AL, Johnson KA. Prescription for extinction: endangered species and patented oriental medicines in trade. World Wildlife Fund; 1994.p27-37.
 9. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. stroke. 1989;20(1):84-91.
 10. Ito D, Tanaka K, Suzuki S, Dembo T, Fukuuchi Y. Enhanced expression of Iba1, ionized calcium-binding adapter molecule 1, after transient focal cerebral ischemia in rat brain. Stroke. 2001;32(5):1208-1215.
 11. Starossom SC, Mascanfroni ID, Imitola J, et al. Galectin-1 deactivates classically activated microglia and protects from inflammation-induced neurodegeneration. Immunity. 2012;37(2):249-263.
 12. Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. The Journal of clinical investigation. 2012;122(4):1164-1171.
 13. Morrison HW, Filosa JA. A quantitative spatiotemporal analysis of microglia morphology during ischemic stroke and reperfusion. Journal of neuroinflammation. 2013;10(1):782.
 14. Wang B, Cao H, Shen T, et al. Mechanism of musk and borneol on inflammatory of cerebral ischemia and reperfusion injury at different time points of acute phase in rats. Zhong yao cai= Zhongyao cai= Journal of Chinese medicinal materials. 2015;38(10):2139-2143.
 15. Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1999;19(8):819-834.
 16. Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. The Journal of clinical investigation. 1998;101(2):311-320.
 17. Feng Q, Wang Y, Yang Y. Neuroprotective effect of interleukin-6 in a rat model of cerebral ischemia. Experimental and therapeutic medicine. 2015;9(5):1695-1701
- Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаах ухааны доктор, дэд профессор
П.Батхуяг*